重度のAE、SAE、中止につながるAE、および死亡は、1.1%、0.6%、0.0%、および0.0%以下で報告されました。つまり、両方の研究群で低く、均等に分布していました。年齢層によると、全人口との違いは見られませんでした。

AEおよび関連するAEの発生率は、SARS-CoV-2陽性の個人と比較してSARS-CoV-2陰性のグループでわずかに高かった。安全性グループの中央値フォローアップ2か月の血清状態による層別化は、重度のAE、SAE、および死亡の数が全体的に非常に少ないことを示しています。

表18ベースラインSARS-CoV-2ステータス別の用量1から用量2後1か月までの少なくとも1つの有害事象を報告した被験者の数（％）-フェーズ2/3分析の〜38000被験者
–安全人口ベースラインSARS-CoV-2ステータス：陽性

	Vaccine Group (as Administered)	
Adverse Event	BNT162b2 (30 µg) (N^a=545) n^b (%)	Placebo (N^a=580) n^b (%)
Any event	120 (22.0)	57 (9.8)
Related[c]	90 (16.5)	26 (4.5)
Severe	8 (1.5)	2 (0.3)
Life-threatening	2 (0.4)	0
Any serious adverse event	4 (0.7)	1 (0.2)
Related[c]	0	0
Severe	2 (0.4)	1 (0.2)
Life-threatening	2 (0.4)	0
Any adverse event leading to withdrawal	2 (0.4)	1 (0.2)
Related[c]	0	0
Severe	0	0
Life-threatening	1 (0.2)	0
Death	1 (0.2)	0

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
./nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adae_s091_pd2_bs_p3_saf

Adverse Event	BNT162b2 (30 μg) (N[a]=17841) n[b] (%)	Placebo (N[a]=17808) n[b] (%)
	Vaccine Group (as Administered)	
Any event	4837 (27.1)	2253 (12.7)
Related[c]	3742 (21.0)	911 (5.1)
Severe	205 (1.1)	105 (0.6)
Life-threatening	16 (0.1)	20 (0.1)
Any serious adverse event	97 (0.5)	80 (0.4)
Related[c]	3 (0.0)	0
Severe	54 (0.3)	47 (0.3)
Life-threatening	16 (0.1)	19 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	31 (0.2)	24 (0.1)
Related[c]	13 (0.1)	7 (0.0)
Severe	13 (0.1)	7 (0.0)
Life-threatening	1 (0.0)	4 (0.0)
Death	0	2 (0.0)

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: ./nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adae_s091_pd2_bs_p3_saf

投与2後少なくとも2ヶ月のフォローアップ期間を持つ19,067人の参加者があり、

2020年10月9日以前に無作為化された37,586人の参加者は、用量2後の安全性フォローアップの中央値が2か月で、用量1以降に安全性データのカットオフ日までに報告されたほとんどのAEは、SOCにおいて反応原性でした。

- 一般的な障害および投与部位の状態（11.9%BNT162b2 vs 2.9%プラセボ）筋骨格および結合組織障害（5.5%BNT162b2 vs 2.1
- %プラセボ）神経系障害（4.2%BNT162b2 vs 2.1%プラセボ）
-
- 感染症および寄生虫症（1.9%BNT162b2 vs 1.6%プラセボ）胃腸障害（2.6%BNT162b2 v

s 1.8%プラセボ）。若いBNT162b2年齢グループと古いBNT162b2年齢グループでは、AESOC

は次のとおりでした。

- 一般的な障害および投与部位の状態（13.1%対10.4%）筋骨格および結合組織障害（6.0%対4.9%）
-

- 神経系障害（4.8%対3.5%）感染症および寄生虫症（1.9%対1
- .9%）胃腸障害（2.7%対2.5%）
-

PTによって最も頻繁に発生するイベントは、注射部位の痛みなどのワクチンの典型的な反応で構成されていました。
発熱、倦怠感、筋肉痛、関節痛。リンパ節腫脹と悪心はそれぞれで発生しました
プラセボ群と比較して、ワクチンの症例数は0.4%および0.6%多くなっています。

関連するAEは、全体的に上記と同じSOCに属し、一般的な障害と投与部位の状態（3426例、20.8%）、筋骨格反応（1148例、6.1%）、神経系障害（979例、5.2%）が発生しました。プラセボ群よりもワクチンの方が全体的に多い（追跡期間中央値2ヶ月）。重度のAEは、サブセットのワクチン群でより頻繁に発生し（1.2%対0.6%）、追跡期間の中央値は2か月であり、同様のSOCパターンを反映しています。

以下の特定の観察は、PTに基づいて行われます。

数値の不均衡は、いくつかの過敏症の用語で観察されます（（薬物）過敏症/免疫イベント; 5/3症例≥2ヶ月グループ、13/6症例全集団、6/1症例は全集団に関連すると見なされ、4症例は重度とみなされます（全体人口）、SOC免疫系障害）。

ワクチンまたはBNT162b2ワクチンのいずれかの成分に関連する重篤な副作用の病歴がある被験者は、フェーズ2/3試験から除外されました。プロトコルは、他のワクチンに対して重度ではないアレルギー反応を示す個人、または薬物、食品、または環境アレルギーに対してあらゆる重症度のアレルギー反応を示す個人を除外しませんでした。

第2/3相試験では、11,673人の被験者がアレルギー状態の病歴を有し（n = 5839 BNT162b2; n = 5834プラセボ）、その中でアレルギー性AEが2例（各治療群に1例）発生しました。治験責任医師による治験治療に関連するとみなされた。BNT162b2を受け取った参加者は、木の花粉に対するアレルギーの病歴がありました。この参加者は、用量1の日に薬物過敏症と蕁麻疹を報告しました。両方のAEは中等度の重症度であり、1日続きました。参加者はワクチンの投与量2を受け取りませんでした。プラセボを受け取った参加者は

甲殻類とヨウ素に対するアレルギー。この参加者は、ワクチンに対するアレルギーと投与1の1日後の咽頭腫脹を報告しました。両方のイベントは中程度の重症度であり、それぞれ13日と10日続きました。この参加者は、研究介入の用量2を受けていませんでした。

投与2後の安全性フォローアップの中央値が中央値である約38,000人の研究参加者では、ワクチンに対するアレルギー反応を示す即時のAE（投与後30分以内に発生）を報告した人はいませんでした。

ワクチン群では顔面神経麻痺の4例が観察されました（顔面神経麻痺[n = 4 BNT162b2; n = 0プラセボ]顔面麻痺[n = 0 BNT162b2; n = 1プラセボ]合計4/1全人口）。BNT162b2の注射後の発症までの時間は、投与2の3、9、48日後、および投与1の37日であり、ワクチン接種との関連の可能性を示唆しています。発症までの時間が3日と9日である2人の被験者には、ベル麻痺の既往歴がなく、両方の被験者はプレドニゾロンで改善し、イベントはまた、治験担当医師による治験介入に関連していると見なされました。

虫垂炎および胆汁イベントのAEの数値的不均衡が観察されます（8/4および14/5の症例（全人口））。しかし、治験薬治療に関連すると考えられる症例はありませんでした。

（骨/周縁）関節炎（15/15、ワクチン/プラセボ）および乾癬（1/1、ワクチン/プラセボ）の症例がワクチン群で観察されていますが、ワクチン群とプラセボ群の間で頻度のバランスが取れています。

睡眠障害に関連するPTの不均衡は、全人口で認められました。これは、不眠症関連イベント（BNT162b2グループとプラセボ群の不眠症/睡眠障害/異常な夢）の25例が原因でした。

全集団で多汗症/寝汗のわずかな不均衡が認められました（n = 26/15 BNT162b2グループ対プラセボ群の8/3）。医学用語としての多汗症は、発熱のエピソードに関連する発汗とは異なる状態を示します。ここでの数値関係は、生物学的妥当性によってサポートされていません。

注射部位の掻痒は、プラセボ群（全集団）の6例と比較して、BNT162b2群の31例で報告されました。

四肢の痛みは、BNT162b2グループの183人の被験者とプラセボグループ（全人口）の34人の被験者で報告されました。

年齢による層別化では、AEの種類に意味のある違いは見られませんでした。

血清状態に応じた層別化は、フォローアップが少なくとも1か月（中央値FUP 2か月）および2か月以上の個人で実施されました。最も豊富なSOCは、2か月以上のフォローアップで一般集団で特定されたSOCと類似しています。血清状態に従って層別化する場合、追加の安全上の懸念は検出されません。

2.6.4。重篤な有害事象/死亡/その他の重大な事象

SAE

このセクションでは、データカットオフ（20年11月14日）までに報告されたSAEを示します。

投与2後2か月以上のフォローアップを行った19,067人の被験者（BNT162b2 n = 9531;プラセボn = 9536）のうち、30 μgのBNT162b2グループ（56 [0.6%]）およびプラセボグループ（53 [0.6%]）SAEを報告しました。BNT162b2グループとプラセボグループの両方の被験者は、それぞれ、観察されたSOCに対して同様の割合でSAEを報告しました。同様の頻度が研究対象集団全体で観察され、SAEの臨床的に意味のある違いは、年齢、ベースラインのSARS-CoV-2ステータス、民族性、人種、または性別のサブグループでは観察されませんでした。

含まれるすべての被験者（BNT162b2 n = 21720;プラセボn = 21728）の中で、3つのSAEがSOC免疫系障害で報告されました。BNT162b2グループでは、アナフィラキシー反応の1つのSAE（ハチ刺されに関連）と1つの薬物過敏症（ドキシサイクリンによる治療に関連）が報告されました。さらに、アナフィラキシーショック（アリの咬傷に関連する）の 1つのSAEがプラセボグループで報告されました。

16〜17歳の個人のサブセットでは、1つのSAE（顔面骨折）が報告されました。締切日以降、20年12月5日までに、さらに22のSAEが報告

されています（ブラインドデータ）。

研究介入に関連するSAE

カットオフ日まで、BNT162b2グループの4つのSAEとプラセボグループの1つは、研究介入に関連するものとして研究者によって評価されました。リンパ節腫脹の1つのイベントと誤った投与による肩の損傷の1つのイベントは、BNT162b2に関連していると見なされました。

被験者は2つのSAEを引き起こす可能性のある根本的な状態を持っていたため、心室性不整脈のイベントと腰/四肢/および神経根性知覚異常の痛みのイベントが研究介入に関連していることが説得力を持って実証されていることは合意されていません。生物学的妥当性はほとんどなく、報告されたイベントの総数は因果関係の推測を考慮していません。

死

フェーズ2/3試験では、カットオフ日である20年11月14日までに、6件の死亡イベント（BNT162b2グループで2件、プラセボグループで4件）が報告されました。他の既存の疾患がワクチンよりも死亡を引き起こした可能性が高いため、研究介入に関連する死亡はないと見なされました。締切日後、20年12月5日までに、大動脈破裂による死亡の追加イベントが1件報告されました（データは盲検化）。

2.6.5。検査結果

検査結果は、2つのフェーズ1研究で利用できますが、フェーズ2/3試験では利用できません。これは許容できると見なされます。一部の被験者で観察されたリンパ球数のわずかな一過性の減少を除いて、第1相試験から異常な検査結果は報告されませんでした。

2.6.6。特別な集団における安全性

年齢、国（主にアルゼンチン、ブラジル、米国）、民族（ヒスパニック/ラテン系、非ヒスパニック/非ラテン系）、性別、人種（黒人またはアフリカ系アメリカ人、その他すべての人種）によるAEの臨床的に意味のある違いは観察されませんでした。 ）サブグループ。

妊娠

フェーズ2/3試験（2020年11月14日）のデータカットオフの時点で、妊娠のために試験のワクチン接種期間から撤退した9人の参加者を含む、合計23人の参加者が安全性データベースに妊娠を報告しました。 。これらの参加者は、妊娠の結果についてフォローされています。したがって、妊娠に関するデータはこの段階では非常に限られています。

高齢者

フェーズ2/3の研究には、55歳を超える被験者の40％以上が含まれていました。一般に、反応原性とAE率は、若い人と比較して高齢者の方がわずかに低かった（55歳の中央値に従って層別化）。55歳を超える高齢者グループと比較して、70歳を超える被験者間でAE頻度に差は検出されませんでした。したがって、高齢者にとって特別な安全上の懸念は予想されません。

免疫不全の人

プロトコルごとに、慢性的に安定したHIV感染症の参加者は、登録前6か月以内にウイルス量が50コピー/ mL未満でCD4数が200細胞/ mm3を超えるHIV疾患として定義され、少なくとも6か月間安定した抗レトロウイルス療法を受けています。CD4数、有効性、免疫原性のデータによる層別化は現時点では利用できませんが、承認後に提供されます。

安定したHIV感染のある196人の参加者の安全性データが利用可能です。BNT162b2グループで最も頻度の高いAEは、注射部位の痛み、発熱、悪寒、倦怠感、注射部位の紅斑、注射部位の腫れなど、一般的な障害と管理部位の状態SOCで報告されました。

臨床的安全性に関する小児データの評価

16〜17歳の小児科の個人は、この評価の安全性データベースを構成するフェーズ2/3研究に含まれます。16〜17歳の被験者の母集団は限られています（n = 283）。成人と比較して、追加または新規のAEは観察されませんでした）。

データカットオフ時（2020年11月14日）に2か月以上の安全性フォローアップを行った16〜17歳のグループの参加者はいませんでした。データカットオフ時のこの年齢グループでの最長の追跡期間は、投与2後39日でした。この青年期の年齢グループの有害事象プロファイルは、若年成人グループと比較して有意差を示しませんでした（研究では18〜55歳）。

約8000人の参加者（n = 4093 BNT162b2; n = 4090プラセボ）の反応原性サブセットには、16〜17歳のグループ（BNT162b2グループとプラセボグループの両方の参加者を含む）の合計8人の参加者が含まれていました。

12〜15歳の参加者が利用できる安全性データ（N = 100; n = 49 BNT162b2; n = 51プラセボ、プロトコル修正7の第2/3相試験で採用）には、反応原性データ（局所反応および全身イベント）が含まれます。 11月14日の安全締切日までの電子日記を介して収集

2020年。報告された有害事象は主に反応原性事象であり、重篤な有害事象はありませんでした。局所反応原性プロファイルは若年成人集団に匹敵するようですが、若年成人と比較して全身反応原性は高くなっています。

12〜15歳の個人と16〜17歳の8人の個人を含む反応原性サブセットでは、両方の治療グループで最も頻繁に報告された全身反応は倦怠感でした（BNT162b2グループで59.2％、プラセボグループで25.5％）。頭痛による（57.1％BNT162b2、

43.1％プラセボ）。プラセボよりもBNT162b2を投与された参加者の26.5％以上で、38°C以上の発熱が報告されました。これらの参加者のうち2人（4.1％）が重度の発熱（> 38.9°Cから40.0°C）を報告しました。

2.6.7。薬物間相互作用およびその他の相互作用に関連する安全性

他のワクチンとの相互作用の研究は行われていません。これは、緊急事態でワクチンを使用する必要があることを考えると許容できます。申請者は、RMPに示されているように承認後に研究を実施します（セクション2.7を参照）。

2.6.8。有害事象による中止

データカットオフ日までに安全性データベースに含まれていた43,448人の登録参加者のうち、AEのためにBNT162b2グループ（0.2％）およびプラセボグループ（0.1％）の参加者はほとんどいませんでした。結果は、2020年10月9日より前に無作為化されたグループの離脱につながるAEと同様であり、追跡期間中央値は2か月でした。投与2後少なくとも2か月の追跡期間を有する19,067人の参加者のうち、BNT162b2グループの1人の参加者であり、プラセボグループの参加者は研究からの離脱につながるAEを持っていませんでした。

16〜17歳のグループの参加者は、離脱につながるAEを経験しませんでした。とりわけ
43,448人の参加者、離脱につながるAEの臨床的に意味のある違いは、年齢または他のサブグループによって観察されませんでした。

2.6.9。市販後調査

データカットオフ時（20年11月14日）にワクチンがどの国でも承認されていないため、市販後のデータはまだ利用できません。締切日後、いくつかの国が最近緊急使用のためのワクチンを承認したことに注意してください（例えば、英国、カナダ、米国）。ある国でワクチン接種開始後にエピペンを保有している個人で、ワクチン接種を受けた138,000人のうち2例のアナフィラキシー様反応が報告されており、標準的な治療法で解決しました。アナフィラキシーの1例が、別の国（分母不明）で、病歴のない被験者で報告されました。

ICUを必要とし、その後解決されたアレルギー。市販後の安全性データは、次の月次要約安全性レポートで期待されています。

2.6.10。臨床安全性に関する議論

BNT162b2の安全性データベースは、2つのフェーズ1試験（BNT162-01）で構成されています。[3]およびC4591001[4]）
そして、まだ進行中の1つのフェーズ2/3研究（C4591001）。この評価に含まれる安全性データの締め切り日は2020年11月14日です。

カットオフ日までに、約44,000人の被験者が採用され、BNT162b2（n = 21,720）またはプラセボ（n = 21,728）のいずれかを少なくとも1回投与されました。この評価の中核となる安全性データベースは、BNT162b2（n = 9531）またはプラセボ（n = 9536）の2回目の投与から2か月以上経過した約19,000人の参加者で構成されています。申請者はまた、2020年10月9日以前に無作為化された約38,000人の被験者のサブセットからのデータを提示し、追跡期間の中央値はBNT162b2（n = 18,860）またはプラセボ（n = 18,846）の投与2後2か月でした。

人口統計学的特性は、ワクチンとプラセボ群の間でバランスが取れていると考えられています（追跡期間中央値2か月）。被験者はほとんどが白人（83％）で、年齢の中央値は52歳でした。若年層と高齢層には、それぞれ57.8％と42.2％の参加者が含まれていました。各年齢グループ内で、ほとんどの人口統計学的特性はBNT162b2グループとプラセボグループで類似していた。性別はバランスが取れていました（51％男性）。注目すべきことに、35％の個人が研究群で肥満でした。人口統計学的分布は、血清陽性者と血清陰性者の間で異なり、年齢の中央値は、血清陽性者で43歳、血清陰性者で52歳でした。さらに、血清陽性グループは、より高い割合の肥満者をカバーしました（42.2％対34.7％）。

チャールソンの併存疾患の診断は、両方の研究群でバランスが取れていました（20％）。最も一般的な併存疾患は、糖尿病（7.8％）、COPD（7.8％）、および悪性疾患（ワクチン群で3.9％、および
プラセボ群で3.5％）。他の診断は、両方の研究群の被験者の1％以下を占めました（追跡期間中央値2か月）。

フェーズ2/3試験では、提案された投与計画に従って、BNT162b2（n = 4093）またはプラセボ（n = 4090）を投与された8,183人の被験者のサブセットで反応原性が評価されました。反応原性サブセットに含まれる16〜17歳の被験者の数は少なかった（n = 8; BNT162b2 n = 5;プラセボn = 3）。各投与後、すべての被験者は、電子日記を使用して、局所反応、全身イベント、および解熱剤/鎮痛剤の使用を7日間報告するように求められました。

注射部位の痛みは、ワクチン群で報告された最も一般的な局所反応であり、55歳以上（〜70％）と比較して16〜55歳（〜80％）の被験者でわずかに頻繁に報告されました。プラセボ群では、8〜14％が注射部位の痛みを報告しました。ワクチン群では、赤みと腫れが両方の年齢層で5〜7％の頻度で全体的に報告されました（対プラセボ0-1％）。解熱剤/鎮痛剤の使用は、両方の年齢層で用量1後よりも用量2後の方が一般的であり、用量に関係なく55歳を超える被験者では全体的にわずかに低かった（若いグループ：用量1後28％対用量2後45％;古いグループ：20％対38％）。解熱剤/鎮痛剤の使用は、プラセボ群ではあまり一般的ではありませんでした（若い群：投与1後34％対投与2後23％;古い群：23％対18％）。

全身反応の中で、頭痛と倦怠感が最も一般的なイベントであり、頻度は用量1と比較して用量2後の方が高かった（16-55 YOA [47％vs 59％];> 55 YOA [34％vs 51％]）。発熱は、用量2の後にもより頻繁に発生しました（16-55 YOA [4％vs 16％];> 55 YOA [1％vs。

[3] フェーズI：投与2の28日後に研究を終了します。
[4] フェーズI：フェーズ2/3に進まないグループ（すなわち、30 μg以外の用量）でフェーズ1に登録された参加者は、24か月未満（ただし、最後のワクチン接種後6か月以上）追跡できます。

11%]）。プラセボ群の55歳以上の被験者はいずれも発熱を報告せず、16〜55歳の被験者の1%が初回投与後に発熱を報告しました。

全体として、局所および全身反応は一過性で持続期間が短く（ワクチン接種後数日以内に解消）、大部分は軽度から中等度の強度であり、高齢者（＞55歳）では軽度でわずかに頻度が低かった。

投与2後2か月のフォローアップを行った19,067人の参加者のグループでは、被験者の21.4%および12.6%（ワクチン対プラセボ）が少なくとも1つのAEを報告しました。13.6%/ 3.6%は、少なくとも1つの関連するAEを報告しました。登録された試験集団全体と比較して、率は低かった（26.7%（ワクチン）および12.2%（プラセボ））。

少なくとも2か月のフォローアップを行った被験者のAEは、SOCの「一般的な障害と投与部位の状態」（11.9%対2.9%）、「筋骨格反応」（5.5%対
2.1%）、および「神経系障害」（4.2%対2.1%）、プラセボ群よりもワクチンでより頻繁に発生します。PTは、ほとんどの場合、ワクチンの典型的な反応、すなわち注射部位の痛み、発赤および腫れ、発熱、悪寒、倦怠感、頭痛、ならびに筋肉痛および関節痛および倦怠感を含んでいた。悪心はワクチン群でもより頻繁に発生しました（ワクチン群で79例、すなわち0.8%対プラセボで21例、すなわち0.2%）。リンパ節腫脹は、ワクチン群の0.4%の被験者（38例）に対して、プラセボ群の0%（3例）で見られました。

重度のAEは少数の被験者（≤1.1%）によって報告され、研究群間で均等に分布していました。年齢グループ間で違いは見られませんでした。頻度は、登録された試験集団全体で、および血清状態に従って層別化する場合に同等です。

いくつかの過敏症/免疫反応の好ましい用語（2か月以上のフォローアップサブセットで5/3例、登録された試験集団サブセット全体で13/6例、重症とみなされた4例（登録された試験集団全体））で数値の不均衡が観察されます。 SOC免疫系障害）。

リンパ節腫脹、悪心、および過敏症は、ワクチン群でより頻繁に報告されます。これらの項目については、ワクチン接種との因果関係の合理的な可能性があり、SmPCセクション4.8に含まれています。

ワクチンまたはBNT162b2ワクチンのいずれかの成分に関連する重篤な副作用の病歴がある被験者は、フェーズ2/3試験から除外されました。プロトコルは、他のワクチンに対して重度ではないアレルギー反応を示す個人、または薬物、食品、または環境アレルギーに対してあらゆる重症度のアレルギー反応を示す個人を除外しませんでした。

第2/3相試験では、11,673人の被験者がアレルギー状態の病歴を有し（n = 5839 BNT162b2; n = 5834プラセボ）、これら2例のアレルギー性AE（各治療群に1例）の中で、治験責任医師による治療の研究。投与2後の安全性フォローアップの中央値が中央値である約38,000人の研究参加者では、ワクチンに対するアレルギー反応を示す即時のAE（投与後30分以内に発生）を報告した人はいませんでした。進行中のワクチン接種キャンペーンからアナフィラキシー様反応の報告が寄せられています。SmPCには、ワクチン接種現場に適切な緊急資料が必要であることに対処する警告が含まれています。これは、どのワクチンでも一般的な方法です。ワクチン接種後、少なくとも15分間の綿密な観察が推奨されます。

末梢性顔面神経麻痺の4例がワクチン群で観察されました（顔面神経麻痺[n = 4 BNT162b2; n = 0プラセボ]顔面不全麻痺[n = 0 BNT162b2; n = 1プラセボ]合計4/1登録試験集団。不全麻痺の場合は、この計算では考慮されていません）。BNT162b2の注射後の発症までの時間は、投与2の3、9、48日後、および投与1の37日であり、ワクチン接種との関連の可能性を示唆しています。発症までの時間が3日と9日である2人の被験者

ベル麻痺の既往歴はなく、両方の被験者がプレドニゾロンで改善し、イベントはまた、治験担当医師による治験介入に関連していると見なされました。まとめると、これは、ワクチンとの因果関係の合理的な可能性があることを示し、「まれな」頻度でSmPC 4.8に末梢顔面神経麻痺（ベル麻痺）を含めることを正当化すると考えられました。

睡眠障害に関連するPTの不均衡は、登録された試験集団全体で認められました。これは、不眠症関連イベント（BNT162b2グループとプラセボ群の不眠症/睡眠障害/異常な夢）の25例が原因でした。不眠症の発生は、ワクチン接種後に発生する可能性のある局所的/全身的反応原性などが原因である可能性があります。CHMPは、セクション4.8に不眠症を含めることに同意しました。SmPCの。

登録された試験集団全体で多汗症/寝汗のわずかな不均衡が認められました（n = 26/15 BNT162b2グループ対プラセボ群の8/3）。医学用語としての多汗症は、発熱のエピソードに関連する発汗とは異なる状態を示します。ここでの数値関係は、生物学的妥当性によってサポートされていません。

注射部位の掻痒は、プラセボ群の6人の被験者（登録された試験集団全体）と比較して、BNT162b2グループの31人の被験者で報告されました。これらのイベントは、BNT162b2の注入に関連している可能性が高いため、SmPCセクション4.8に含める必要があります。

四肢の痛みは、BNT162b2グループの183人の被験者とプラセボグループの34人の被験者（登録された試験集団全体）で報告されました。一般的に報告されている注射部位の痛みに加えて、四肢の痛みもワクチン接種に関連していると考えられるため、SmPCセクション4.8に含める必要があります。

虫垂炎および胆汁イベントのAEの数値的不均衡が観察されます（8/4および14/5の症例（登録された試験集団全体））が、これらは試験治療とは関係がないと考えられています。

（骨/周縁）関節炎（15/15、ワクチン/プラセボ）および乾癬（1/1、ワクチン/プラセボ）の症例がワクチン群で観察されています。これらは、ワクチンとプラセボ群の間で頻度が数値的にバランスが取れていました。自己免疫イベントは、RMPに記載されているように、承認後に監視されます。

SAEは、BNT162b2とプラセボ群の両方で低頻度で発生し（0.6%、ワクチンで56例、プラセボで53例）、投与後2か月以上の追跡調査を行った被験者で同様の頻度が観察されました。総研究人口。リンパ節腫脹の1つのSAEと肩の損傷の1つのSAEは、研究介入に関連していると見なされました。青年期のグループでは、関連するSAEの症例は報告されていません（顔面骨折の1症例のみ）。研究対象集団全体で6件の死亡イベント（BNT162b2グループで2件、プラセボグループで4件）が報告されており、すべてワクチンとは無関係と見なされています。

AEのために研究への参加を中止した被験者の割合は、両方の研究群で低かった（0.2%/ 0.1%）。

血清陽性の被験者のサブグループはサイズが制限されています（n = 545 BNT162b2; n = 580プラセボ）。AE調査の血清状態に応じた層別化は、追跡期間が1か月以上（追跡期間中央値2か月）および2か月以上の個人で具体的に実施されました。報告されているSOCのほとんどは、2か月以上の集団で特定されたものと類似しています。血清陽性の個人のAE率は血清陰性の個人（27%）と比較して低く（22%）、この亜集団では特定の安全上の懸念は検出されません。

23人の参加者が安全性データベースに妊娠を報告し、そのうち9人は妊娠状態のために研究から除外されました。これらの参加者は、妊娠の結果についてフォローアップされます。

申請者は、開発プログラムに含まれる70歳を超える高齢者の特定の分析を提供していません。一般的に、反応原性とAE率は、古いものと比較してわずかに低かった

若い個人（55歳の中央値に従って層別化）。したがって、高齢者にとって特別な安全上の懸念は予想されません。

免疫不全の個人に関するデータは限られており、RMPで情報が不足しているとして提起され、さらにフォローアップされる予定です。安定したHIV感染の196人の参加者が試験に含まれ、SAEがなく、ほとんどが反応原性に関連するAEが報告されました。この亜集団では、特定の安全上の懸念は検出されません。

安全性データベースから、臨床試験および市販後で報告されたすべての副作用は、該当する場合、製品特性の要約に含まれています。

臨床的安全性に関する小児データの評価

データカットオフ時の16〜17歳のグループでの最長の追跡期間は、投与2後39日でした。この青年期の年齢グループの有害事象プロファイルは、対で有意差を示しませんでした。数値的には低いものの（11.6%/ 4.8%、ワクチン/プラセボ）、この研究の若年成人グループ（18〜55歳）。

反応原性サブセットには、16〜17歳のグループの合計8人の参加者が含まれていました（BNT162b2グループとプラセボグループの両方の参加者を含む）。

12〜15歳の参加者が利用できる安全性データ（N = 100; n = 49 BNT162b2; n = 51プラセボ、プロトコル修正7に基づく第2/3相試験で採用）は、反応原性イベント（局所反応および全身イベント）を示しています。重篤な有害事象はありません。局所反応原性プロファイルは若年成人集団に匹敵するようですが、若年成人と比較して全身反応原性は高くなっています。

全体として、16〜17歳の個人におけるBNT162b2の安全性は、一般的に若年成人から推定されています。

条件付きMAのコンテキストで必要な追加の安全性データ

C4591001試験の最終臨床試験報告書は、2023年12月までに提出され、MAに定められた特定の義務の対象となります。

2.6.11。臨床的安全性に関する結論

安全性評価は、データカットオフ時（20年11月14日）にBNT162b2 30μg（n = 21 720）またはプラセボ（n = 21）のいずれかを2回投与された43,448人の被験者を含む1つの進行中の第2/3相試験に基づいています。 728）。全体として、報告された反応原性プロファイルは、認可されたワクチンと一致しています。さらに、報告されたAEおよびSAEの頻度は低かった。新たな安全性プロファイルは現在、好ましいと考えられています。長期の安全性データ、他のワクチンとの相互作用、妊娠および他のサブグループ（例えば、虚弱な被験者、または既存の自己免疫疾患のある被験者）での使用に関するデータは、この段階では欠落しています。

長期的なフォローアップがないため、提供されたデータは包括的 ではありません。したがって、調査対象集団の2年間のフォローアップを含む、最終的なC4951001調査レポートの配信は、条件付きの販売承認のコンテキストで特定の義務として分類されます。

認可後のさらなる安全性データの生成計画は、以下のセクションで説明されています。

2.7。リスク管理計画

安全仕様

安全上の懸念の要約

申請者は、以下の安全上の懸念の要約を含むRMPを提出しました。重要な特定されたリスク

	アナフィラキシー
重要な潜在的リスク	ワクチン関連の強化された呼吸器疾患（VAERD）を含むワクチン関連の強化された疾患（VAED）
不足している情報	妊娠中および授乳中の使用免疫不全患者での使用 併存疾患（例：慢性閉塞性肺疾患（COPD）、糖尿病、慢性神経疾患、心血管障害）のある虚弱な患者への使用 自己免疫疾患または炎症性疾患の患者への使用他のワクチンとの相互作用 長期安全性データ

安全上の懸念の要約を含めるために重要と考えられるリスク

英国と米国での使用から生まれた市販後データを含む利用可能な安全性データのレビュー、生物学的製品および他のワクチンの経験は、アナフィラキシーがComirnatyの重要な特定されたリスクであるという結論につながります。この安全性の懸念は、定期的なファーマコビジランス活動を通じて、また計画中および進行中の安全性研究でフォローアップされ、月次の要約安全性レポートおよびPSURで報告されます。

COVID-19のワクチン接種に特有の可能性のある重要な潜在的リスク（例えば、ワクチン関連の呼吸器疾患の増強）を考慮に入れる必要があります。申請者は、VAED / VAERDを重要な潜在的リスクとして含めており、進行中の重要な研究および承認後の安全性研究でさらに調査する予定です。

不足している情報

妊娠中および授乳中の女性は研究から除外されたため、これらの集団に関する情報はありません。RMPの欠落している情報として、妊娠中および授乳中の使用を含めることが合意されています。

11月14日から20日のデータカットオフで、10〜14週間の安全性データが利用可能になります。したがって、長期的な安全性は欠落している情報として含まれ、極めて重要な臨床試験とPASSの継続の一部として特徴付けられます。

他のワクチンとの相互作用は、臨床試験では評価されておらず、処方者にとって興味深いかもしれません。高齢者はワクチン接種の対象グループの1つであり、インフルエンザや肺炎球菌ワクチンなどの他のワクチンによるワクチン接種が必要になることが多いため、さらなるデータは次のとおりです。

要求されました。申請者は、Comirnatyと不活化4価インフルエンザワクチンの同時投与の研究を実施することを約束します。

併存疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、糖尿病、慢性神経疾患、心血管障害）のある虚弱な患者での使用からのデータは限られており、これらのグループでさらにデータを収集することが望ましい。したがって、併存疾患（例：慢性閉塞性肺疾患（COPD）、糖尿病、慢性神経疾患、心血管障害）のある虚弱な患者での使用は、RMPの欠落情報として含まれています。さらに、自己免疫疾患または炎症性疾患の患者、および免疫不全の患者での使用に関する情報は限られています。したがって、これらのグループも不足している情報として含まれています。このような不足している情報は、承認後の安全性調査で収集されます。

安全上の懸念の要約に含めるために重要とは見なされないリスク

反応原性はワクチンから期待できるものと一致しており、安全仕様のリストにこれらのイベントを含めないことは許容できると考えられています。

ファーマコビジランスプラン

日常的なファーマコビジランス活動

ADRの受領、レビュー、提出以外の日常的なファーマコビジランス活動には、次のものが含まれます。

- A **WebベースのAEレポートポータル** ワクチン提供者が利用できるようになります（ *例えば* 薬剤師、看護師、医師、およびワクチンを投与するその他の人々）およびレシピエントは、（ワクチン接種の対象となる大規模な人口の予想に基づいて）予想される大量の報告を支援します。ポータルは、最初の対話で主要な有害事象データをキャプチャし、安全性レビューのためにE2Bを介してファイザーの安全性データベースへの自動取り込みを提供します。

- **信号検出活動** ワクチンのライフサイクルについては、症例受領時の個別のAE評価、傾向に関する症例の定期的な集計レビュー、および統計的に不均衡に報告された製品と有害事象のペアで構成されます。データの集計および統計レビューは、ファイザーのソフトウェアインタラクティブツールを利用して実施されます。安全性シグナルの評価には、イベントと製品の間の潜在的な因果関係を評価するための情報の収集、分析、および評価が必要であり、適切な継続的なファーマコビジランスおよびリスク軽減措置を決定するための関連する安全性リスクのその後の定性的または定量的特性評価が含まれます。COVID-19 mRNAワクチンのシグナル検出活動は、毎週行われます。加えて、

- COVID-19 mRNAワクチンの定期的な信号検出活動には、RMPで提供されるAESIリストと一致するAEの定期的かつ具体的なレビューが含まれます。

- また、公開 **文献** 個々の症例報告およびより広範な信号検出の目的で毎週見直されます。

- 規制当局 **安全警報監視**、 EU以外の他の地域で発生している潜在的な信号を検出し、さらに調査するため。

- 特定の副作用用 **フォローアップアンケート** 特にワクチンの効果の欠如またはVAEDの潜在的な症例に関連して、COVID-19疾患の性質と重症度に関する臨床的詳細を把握することを目的としています。

- 定期的な6か月のPSUR作成に加えて、パンデミック時のタイムリーで継続的なベネフィットリスク評価をサポートするために、月次の要約安全性レポートが編集されてEMAに提出されます。提出する必要のある最小データは次のとおりです。

    - レポートの種類（医学的に確認された/されていない）および重大度（致命的なものを個別に含む）によって階層化された、レポートの間隔と累積数。
    - 全体的および年齢層別および特別な集団（例：妊婦）における報告の間隔および累積数。
    - HLTおよびSOCごとのレポートの間隔と累積数。指定された医療イベントの概要。
    -
    - EU諸国ごとのレポート。
    - ばく露データ（年齢層別を含む）;
    - 間隔内の参照安全情報、および現在のCCDSへの変更。インターバル中の進行中およびクローズドシグナル
    - 。
    - AESIレポート–数と関連するケース。致命的な報告–数と関連す
    - る症例。リスク/利益の考慮事項。
    -

- 月次報告書の提出は、PSURの提出を補完します（最初は6か月ごとに要求されます）。要約安全性報告書の提出の必要性と頻度は、6か月後の市販後から入手可能な証拠に基づいて再評価されます（6回の提出）。

- 共同の有害事象と製品の苦情（利用可能なバッチ/ロット情報を含む）の傾向レビューは、申請者によって定期的に実施されます。

提案された日常的なファーマコビジランス活動は、製品の安全性プロファイルおよびパンデミック状況に適切であると見なされます。

トレーサビリティ

製造からワクチン接種管理サイトまでの完全なトレーサビリティは、コールドチェーンの維持を確保するため、および安全性シグナルの評価をバッチ/ロットで実行する必要がある場合のファーマコビジランスの目的で重要です。

トレーサビリティを確保するための申請者の提案は次のとおりです。

- トレーサビリティを改善するためにワクチンの名前とバッチを明確に記録する必要性に関するHCPの認識を高めるためのSmPC4.4ラベリング。
- GPSの位置と温度を1日24時間、週7日リアルタイムで監視する、すべてのワクチン輸送コンテナの追跡デバイス。
- ワクチンカートンのラベルには、バッチ/ロットと有効期限が埋め込まれた2次元バーコードも含まれています
- トレーサビリティおよびワクチン接種リマインダーカードおよび剥離ラベル（ブランド名およびロット/バッチ番号が記載されたステッカー）を含む、ワクチン接種時に製造業者およびロット/バッチ情報を記録するためのワクチン接種者向けの追加ツール。ファーマコビジランスの国内規定に従って、ツールがどのように使用されるか。

予防接種サイトへの各出荷には、十分な数の対応するワクチン接種者のトレーサビリティと予防接種リマインダーカードを添付する必要があります。ロット//バッチ番号は、ワクチン接種者によって手動でコピーされて配布された最初のバッチのものであり、2021年1月31日までに出荷されるすべてのバッチには、加盟国の受領ポイントに十分な剥離ラベルが添付され、加盟国が要求する場合、ワクチン接種者の記録とワクチン接種者のトレーサビリティおよびワクチン接種リマインダーカードの両方にブランド名とロット//バッチ番号を記録する。

トレーサビリティと予防接種のリマインダーには以下が含まれます。

- ワクチン接種者の名前のためのスペース;
- ワクチンのブランド名とメーカー名。
- 1回目と2回目の投与の期日と実際の日付、および関連するバッチ/ロット番号のスペース。
- カードを保持し、ワクチンの2回目の接種の予約を取り、その後も保管するように注意してください。
- 追加情報にリンクするQRコード。有害事象の報告情報。
-

追加のファーマコビジランス活動

申請者は、以下の11の研究を提案し、そのうち1つはグローバル、3つはヨーロッパのみ、2つはヨーロッパと米国、3つは米国のみです。現時点では、2つの調査が実施される国は利用できません。6つの介入研究（C4591001、C4591015、BNT162-01コホート13、C4591018、高リスク成人を対象とした1つの研究、および別のワクチンとの同時投与に取り組む1つの研究）と5つの非介入研究（4つの安全性と1つの有効性）があります。

調査（*調査 短い名前、 およびタイトル*） 状態 *（計画中/オン- 行く）*	**目的の要約**	**安全性の懸念 対処**	マイルストーン	**期日**
カテゴリー2				
C4591001 *進行中*	この研究の目的は、COVID-19 mRNAワクチンの安全性、忍容性、免疫原性、および有効性を評価することです。 特に重度のCOVID-19の場合、COVID-19の頻度におけるワクチン群と対照群の間の不利な不均衡は、ワクチン関連の強化された疾患の発生を示唆している可能性があります。サーベイランスは、用量2後2年間計画されています。	アナフィラキシー ワクチン関連 強化された病気 （VAED）含む ワクチン関連 強化された呼吸 病気（VAERD） 併存疾患のある患者での使用 （C4591001サブセット） 長期安全性データ。	CSR提出 規制に応じて リクエスト：	どんなときも
			CSR提出 投稿6か月 用量2：	2021年12月31日
			最終的なCSR との提出 補足 ファローアップ：	2023年8月31日
カテゴリー3				
C4591011	重大または	アナフィラキシー	中間報告 提出：	2021年6月30日

予定	国防総省の医療制度内の人々のコホートにおける非定型COVID-19。	AESIベースの安全性 関心のあるイベント ワクチンを含む 関連する強化 疾患 妊娠中の使用 で使用 免疫不全 患者 併存疾患のある虚弱な患者での使用 （例、慢性 閉塞性肺 病気（COPD）、 糖尿病、慢性 神経疾患、 心血管 障害） 自己免疫または 炎症性 障害 長期的な安全性 データ。		2021年12月31日
				2022年6月30日
				2022年12月31日
			最終的なCSR 提出：	2023年12月31日
C4591012 *予定*	COVID-19 mRNAワクチンの実際の使用における重度または非定型のCOVID-19を含む、関心のある安全イベントの発生の評価。	アナフィラキシー AESIベースの安全性 関心のあるイベント ワクチンを含む 関連する強化 疾患 で使用 免疫不全 患者 併存疾患のある虚弱な患者での使用 （例、慢性 閉塞性肺 病気（COPD）、 糖尿病、慢性 神経疾患、 心血管 障害） 自己免疫または 炎症性 障害 長期的な安全性 データ。	中間報告 提出：	2021年6月30日
				2021年12月31日
				2022年6月30日
				2022年12月31日
			最終的なCSR 提出：	2023年12月31日
C4591010 *予定*	COVID-19mRNAワクチンの実際の使用における安全性イベントの発生の評価。	アナフィラキシー AESIベースの安全性 関心のあるイベント 妊娠中の使用 長期的な安全性 データ。	最終草案 プロトコル の提出 EMAレビュー：	2021年1月31日
			最終的なCSR 提出：	2024年3月31日

C4591015 *予定*	COVID-19mRNAワクチンを接種した妊婦の安全性と免疫原性を評価するために計画された臨床試験 妊婦におけるCOVID-19mRNAワクチンの安全性と免疫原性	妊娠中および授乳中に使用してください。	プロトコルドラフト 提出：	2021年2月28日
			最終的なCSR 提出：	2023年4月30日
C4591014 *予定*	潜在的なCOVIDに対するCOVID-19mRNAワクチンの2回接種の有効性を推定する - SARS-CoV-2が確認されているEDまたは病院への入院を必要とする19の病気	-	プロトコルドラフト 提出：	2021年3月31日
			最終的なCSR 提出：	2023年6月30日
BNT162-01 コホート13 *進行中*	潜在的に保護的な免疫応答を評価するには 免疫不全の成人	で使用 免疫不全 患者。	IA提出：	2021年9月30日
			最終的なCSR 提出：	2022年12月31日
C4591018 *予定*	安全性、12ヶ月以上の免疫原性。 COVID-19症例の説明。 臨床疾患活動性指数によるRA活動。 無症候性感染を検出するためのN抗原抗体。	で使用 免疫不全 患者 自己免疫のある患者または 炎症性 障害。	プロトコル 提出：	2021年2月28日
			IA提出：	2021年12月31日
安全性と 免疫原性 高リスク 大人 *予定*	安全性、虚弱な高齢者における12ヶ月以上の免疫原性、 免疫不全、自己免疫および 他の高リスクの個人。 COVID-19症例の説明。 無症候性感染を検出するためのN抗原抗体。	併存疾患のある虚弱な患者での使用 （例、慢性 閉塞性肺 病気（COPD）、 糖尿病、慢性 神経疾患、 心血管 障害）。	プロトコル 提出：	2021年6月30日
			最終的なCSR 提出：	2022年12月31日
ACCESS / VAC4EU *予定*	COVID-19 mRNAワクチンの実際の使用における重度または非定型のCOVID-19を含む、関心のある安全イベントの発生の評価。	アナフィラキシー AESIベースの安全性 関心のあるイベント ワクチンを含む 関連する強化 疾患 妊娠中の使用 で使用 免疫不全 患者 併存疾患のある虚弱な患者での使用 （例、慢性 閉塞性肺 病気（COPD）、 糖尿病、慢性 神経疾患、 心血管 障害） 自己免疫または 炎症性 障害	プロトコル 提出：	2021年2月28日
			最終的なCSR 提出：	2024年1月31日

		長期安全性データ。		
共同- 管理 で勉強する 季節 インフルエンザ ワクチン *予定*	BNT162b2と4価の季節性インフルエンザワクチンを別々にまたは同時に投与した場合の安全性と免疫原性。	他との相互作用 ワクチン。	プロトコル 提出：	2021年9月30日
			最終的なCSR 提出：	2022年12月31日

非介入の承認後の安全性研究（４）

申請者は、複数のデータソースと研究デザインを使用するCOVID-19mRNAワクチンの実際の安全性に関する4つの補完的な研究を提案します。

研究C4591010は、一次データ収集を使用してEUで実施され、ワクチン接種者のコホートを監視し、AESIリストを反映して関心のある安全性イベントのリスクを評価します。ドラフトプロトコルC4591010が提供されています。

さらに、ファイザーは、申請者に代わって、ACCESSプロジェクトを通じて開発されたマスター監視プロトコルに基づいて、ヨーロッパの二次電子健康記録データソースを使用して1つ以上のPASSを後援します。

米国のデータを使用して、2つの追加研究が実施されます。

- o　現役軍人とその家族のEHRからの二次データを使用した1件の研究（C4591011）、
- o　退役軍人医療管理システム（C4591012）に含まれる患者のEHRからの二次データを使用した1件の研究。

米国で提案されている安全性試験のプロトコル案（C4591011およびC4591012）が提供されています。

介入研究（６）

申請者は6つの介入研究を提案し、そのうち2つは進行中で、4つは計画されています。

- **研究C4591001** は、健康なCOVID-19に対するSARS-CoV-2 RNAワクチン候補の安全性、忍容性、免疫原性、および有効性を評価するための、進行中のフェーズ1/2/3、プラセボ対照、ランダム化、オブザーバーブラインド、用量設定試験です。個人。研究C4591001のデータカットオフ日（2020年11月14日）の時点で、合計21,720人の参加者が少なくとも1回の候補ワクチンの投与を受けました。

- **研究BNT162-01コホート13** は進行中のマルチサイト（ドイツ）、フェーズI / II、2部構成、用量漸増試験であり、免疫不全の成人30人を対象に、異なる投与計画を使用してCOVID-19に対する4つの予防SARS-CoV-2RNAワクチンの安全性と免疫原性を調査しています。

- **研究C4591015** は、COVID 19mRNAワクチンを接種した妊婦の安全性と免疫原性を評価するために計画された臨床試験です。

- **研究C4591018** は、2つのコホート（50のトファシチニブ、50のTNF阻害剤）で、安定した関節リウマチ（RA）の治療のために安定した用量の免疫調節剤を投与されている100人の成人を対象としたBNT162b2の計画された研究です。被験者は、安全性、抗体価を中和することによる免疫原性、およびN抗原抗体による無症候性感染の証拠について研究されます。

- 計画された **第II相安全性および免疫原性試験（** 最大150人の免疫無防備状態の成人（さまざまな一次免疫無防備状態および/または免疫無防備状態の治療を受けている）における安全性と免疫原性。

- **季節性インフルエンザワクチンとの同時投与研究** 別々にまたは同時に投与された場合のComirnatyおよび4価の季節性インフルエンザワクチンの安全性と免疫原性を調査する研究。

妊娠中の非介入PASS

妊娠中のワクチン接種を評価するための申請者の提案された戦略は、2段階で実施されます。妊娠中の最初の使用は非常に限られていると予想されます。したがって、最初は、この情報は、前のセクションで説明した4つの実際の安全性研究（C4591010、C4591011、およびACCESS / VA C4EU）から得られます。研究C4591012は、退役軍人保健局システムの患者に焦点を当てており、出所人口の人口統計を考えると、多くの妊娠を捉えることは期待されていません。

研究の中間分析（計画されている場合）の結果は、妊娠中のワクチン接種が拡大するにつれて妊娠 の結果を評価するための戦略に役立ちます。申請者は、妊娠関連の研究目的を開発する際に、CONSIGN（妊娠中のCOVID-19感染症および薬）などの確立されたEU妊娠研究の推奨事項を検討します。申請者のコミットメントと考慮事項は、妊娠関連の研究目的を開発する際に、CONSIGN（妊娠中のCOVID-19感染症および薬）などの確立されたEU妊娠研究の推奨事項を使用してPASSの妊娠結果を評価することに留意されます。承認後のRMP更新により、さらなる実現可能性分析が待たれます。

非介入の承認後の有効性研究（1）

申請者は、現実の環境で潜在的なCOVID-19疾患の症状を示して病院または救急治療室に来院した個人に対して、少なくとも1つの非介入研究（テストネガティブデザイン）を実施します（C4591014）。COVID-19 mRNAワクチンの有効性は、SARS-CoV-2が特定されている救急科（ED）または病院への入院を必要とする検査室で確認されたCOVID19の病気に対して推定されます。これらの研究により、実際の環境で、重度の疾患に対して、特定の人種、民族、年齢層でファイザーのワクチンの有効性を判断することができます。以下に提案する研究は、潜在的なコミットメントとして評価中です。研究は地理的領域（米国およびEU）ごとに提示されます。

ファーマコビジランス計画に関する全体的な結論

提案された承認後のファーマコビジランス開発計画は、製品のリスクを特定して特徴づけるのに十分です。

定期的なファーマコビジランスは、リスク最小化措置の有効性を監視するのに十分なままです。

承認後の有効性研究の計画

提案はありません。

リスク最小化対策

日常的なリスク最小化対策

潜在的な医療過誤

申請者は、承認されている潜在的な医療過誤についての議論を含めました。

大量ワクチン接種のための大規模な公衆衛生アプローチは、標準的なワクチン治療プロセスの変更を表す可能性があり、それにより、再構成と投与、ワクチン接種スキーム、保管条件、複数回接種バイアルに関連するエラーなどに関連する投薬エラーのリスクが生じる可能性があります。 COVID-19ワクチンが利用可能であり、他のCOVID-19ワクチンと混同されています。これらの潜在的な医療過誤は、SmPCの情報と、必要に応じて全国的なコミュニケーションキャンペーンに統合されるように加盟国が利用できるようになる医療提供者向けの追加資料によって軽減されます。

- SmPC（セクション6.6）には、COVID-19 mRNAワクチンの再構成と投与、ワクチン接種スキーム、および保管条件に関する指示が含まれています。
- ワクチンの保管、投与量の計画と準備、および投与について段階的に説明したポスターが用意されており、継続的な参照のためにワクチンを投与する設定で目立つように表示できます。
- ワクチンとドライアイスを安全に取り扱うためのパンフレットは、ワクチンの出荷に伴います。
- 医療提供者がワクチンの使用に関する情報を入手できるように、医療情報コールセンターが利用可能になります。
- トレーサビリティとワクチン接種のリマインダーカードには、ワクチン間の潜在的な混乱を緩和するための取り組みとして、事前に印刷されたメーカー名、ワクチン接種の日付、バッチ/ロットが提供されます。
- ロット/バッチ番号付きのはがしラベル

これらの利用可能なリソースは、ワクチンの適切な準備と投与について医療提供者に通知し、集団予防接種キャンペーンのコンテキストでの医療過誤の可能性を減らします。さらに、患者情報リーフレット、および該当する場合はそれらのMSでは、トレーサビリティおよびワクチン接種リマインダーカードが、受け取ったワクチンを患者に通知し、シリーズが同じ製品で完成するようにします。

追加のリスク最小化対策の概要

提案はありません。

申請者は、医薬品の安全性の懸念を管理するには、日常的なリスク最小化活動で十分であると述べました。これは許容範囲です。

安全性に関する懸念	リスクの最小化 対策	ファーマコビジランス活動
重要な特定されたリスク		
アナフィラキシー	日常的なリスクの最小化 対策 ： SmPCセクション4.4。および4.8。 追加のリスク最小化 対策 ： なし。	副作用の報告とシグナルを超えた日常的なファーマコビジランス活動 検出 ： DCAは、COVID-19mRNAワクチンを受けた個人の潜在的なアナフィラキシー反応に関する臨床的詳細の把握を容易にすることを目的としています。 追加のファーマコビジランス活動： 調査（最終CSR期日）： •• C4591001（2023年8月31日） •• C4591010（2024年3月31日） •• C4591011（2023年12月31日） •• C4591012（2023年12月31日） •• ACCESS / VAC4EU（2024年1月31日）。
重要な潜在的リスク		
ワクチン関連 強化された病気 （VAED）含む ワクチン関連 強化された呼吸 病気（VAERD）	日常的なリスクの最小化 対策 ： なし。 追加のリスク最小化 対策 ： リスクの最小化なし 対策。	副作用の報告とシグナルを超えた日常的なファーマコビジランス活動 検出 ： DCAは、COVID-19 mRNAワクチンを接種した個人のCOVID-19疾患の性質と重症度に関する臨床的詳細の把握を容易にすることを目的としており、ワクチンの効果の欠如またはVAEDの潜在的な症例への洞察を提供することが期待されます。 追加のファーマコビジランス活動： 研究（最終CSR期日） •• C4591001（2023年8月31日） •• C4591011（2023年12月31日） •• C4591012（2023年12月31日） •• ACCESS / VAC4EU（2024年1月31日）。
不足している情報		
妊娠中および授乳中の使用	日常的なリスクの最小化 対策 ： SmPCセクション4.6; PLセクション2.2。	副作用の報告とシグナルを超えた日常的なファーマコビジランス活動 検出 ： なし。

安全性に関する懸念	リスクの最小化 対策	ファーマコビジランス活動
	<u>追加のリスク最小化</u> <u>対策</u>： リスクの最小化なし 対策。	<u>追加のファーマコビジランス活動：</u> 研究（最終CSR期日） •• C4591010（2024年3月31日） •• C4591011（2023年12月31日） •• C4591015（2023年4月30日） •• ACCESS / VAC4EU（2024年1月31日）。
で使用 免疫不全 患者	<u>日常的なリスクの最小化</u> <u>対策</u>： SmPCセクション4.4および5.1。 <u>追加のリスク最小化</u> <u>対策</u>： リスクの最小化なし 対策。	<u>副作用の報告とシグナルを超えた日常的なファーマコビジランス活動</u> <u>検出</u>： なし。 <u>追加のファーマコビジランス活動：</u> 調査（最終的なCSRまたはIAの期日） •• BNT162-01コホート13（IA：2021年9月30日、CSR：2022年12月31日） •• C4591018（IA：2021年12月31日） •• C4591011（2023年12月31日） •• C4591012（2023年12月31日） •• ACCESS / VAC4EU（2024年1月31日）。
併存疾患のある虚弱な患者での使用 （例：慢性 閉塞性肺 病気（COPD）、 糖尿病、慢性 神経疾患、 心血管 障害）	<u>日常的なリスクの最小化</u> <u>対策</u>： SmPCセクション5.1。 <u>追加のリスク最小化</u> <u>対策</u>： リスクの最小化なし 対策。	<u>副作用の報告とシグナルを超えた日常的なファーマコビジランス活動</u> <u>検出</u>： なし。 <u>追加のファーマコビジランス活動：</u> 調査（最終的なCSR期日の提出） •• C4591001サブセット（2023年8月31日） •• C4591011（2023年12月31日） •• C4591012（2023年12月31日） •• ACCESS / VAC4EU（2024年1月31日） •• 高リスクの成人における安全性と免疫原性（2022年12月31日）。

安全性に関する懸念	リスクの最小化 対策	ファーマコビジランス活動
自己免疫または 炎症性 障害	日常的なリスクの最小化 対策 ： なし。 追加のリスク最小化 対策 ： リスクの最小化なし 対策。	副作用の報告とシグナルを超えた日常的なファーマコビジランス 活動 検出 ： なし。 追加のファーマコビジランス活動： •• C4591011（2023年12月31日） •• C4591012（2023年12月31日） •• C4591018（2021年12月31日） •• ACCESS / VAC4EU（2024年1月31日）。
他との相互作用 ワクチン	日常的なリスクの最小化 対策 ： SmPCセクション4.5。 追加のリスク最小化 対策 ： リスクの最小化なし 対策。	副作用の報告とシグナルを超えた日常的なファーマコビジランス 活動 検出 ： なし。 追加のファーマコビジランス活動： •• 季節性インフルエンザワクチンとの同時投与研究（2022年12月31日）。
長期安全性データ	日常的なリスクの最小化 対策 ： なし。 追加のリスク最小化 対策 ： リスクの最小化なし 対策。	副作用の報告とシグナルを超えた日常的なファーマコビジランス 活動 検出 ： なし。 追加のファーマコビジランス活動： 調査（最終CSR期日またはIA CSR提出） •• C4591001（2023年8月31日） •• C4591010（2024年3月31日） •• C4591011（2023年12月31日） •• C4591012（2023年12月31日） •• ACCESS / VAC4EU（2024年1月31日）。

リスク最小化対策に関する全体的な結論

提案されたリスク最小化措置は、提案された適応症における製品のリスクを最小化するのに十分です。

リスク管理計画の概要

RMPの公開要約は受け入れられます。

RMPに関する結論

CHMPとPRACは、リスク管理計画が **バージョン1.0** 許容されます。

2.8。ファーマコビジランス

ファーマコビジランスシステム

CHMPは、申請者によって提出されたファーマコビジランスシステムの要約が指令2001/83 / ECの第8条（3）の要件を満たしていると見なしました。

定期的な安全更新レポートの提出要件

この医薬品の定期的な安全性更新レポートの提出要件は、CHMP意見の付録II、セクションCに記載されています。さらに、COVID-19パンデミック状況の期間中、MAHは、自発的に報告されたデータと思いやりのある使用および拡張アクセスプログラムからのデータを含む要約安全性レポートをEMAに提出するものとします。申請者は、PSURサイクルと国際生年月日（IBD）との整合を要求しませんでした。したがって、新しいEURDリストエントリは、EBDを使用して次のデータロックポイントを決定します。

2.9。商品情報

2.9.1。ユーザー相談

申請者が提出した添付文書に関する対象患者グループとのユーザー協議の結果は、添付文書が以下に記載されている読みやすさの基準を満たしていることを示しています。 *ヒト用医薬品のラベルおよび添付文書の読みやすさに関するガイドライン。*

2.9.2。ラベル付けの免除

指令2001/83 / ECの第63.3条に基づいて、以下のラベル付けおよびシリアル化要件の免除が認められています。さらに、付与されたデロゲーションは、 *COVID-19ワクチンのラベル付けの柔軟性に関する質問と回答（* EMA / 689080/2020 rev.1、2020年12月16日から）[5] COVID-19ワクチン開発者の準備作業と関連する初期の印刷包装活動のロジスティクスを促進することを目的とした文書。最終的な目標は、既存の法的枠組みの中でEU市民のためのCOVID19ワクチンの大規模かつ迅速な展開を促進することです。

ラベル付けの免除

米国のパッケージング固有のデロゲーション（20年12月および21年1月に有効）

すべてのEU加盟国（MS）、およびノルウェーとアイスランドは、一時的な付与に同意しました

[5] で入手可能 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid19-vaccines_en.pdf 、2021年12月21日に最後に相談されました。

以下の条件の下で、米国のパッケージのEU市場への参入を許可する免除：

a。有効期間は一時的なものであり、MAHは21年2月までにEUのラベル表示要件に切り替えるものとします。

b。USパックには、ワクチン接種者がスキャンして自国語の添付文書（PL）にアクセスできるクイックレスポンス（QR）コードが含まれています。

c。MAHは、それを必要とするMSの各国語で別の印刷されたPLを提供するものとします。
つまり、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、チェコ共和国、フランス、ギリシャ。ENのみのPLの一時的な免除を許可した他のすべてのMSは、ワクチンの出荷ごとにENPLの印刷されたコピーを5部受け取ります。

EUパッケージング固有のデロゲーション（21年2月以降）

a。外側および即時のラベル付けは英語でのみ提供されます。

MAHは、2022年第2四半期までにすべてのEU言語で外部および即時のラベル付けを提供するものとします。この免除は、冷凍保管/出荷要件および事前にバッチにラベルを付ける必要性について正当化されます。さまざまな言語でさまざまなワクチンパックを製造すると、サプライチェーンの効率が大幅に低下します。包装ラインの複数の変更は、大幅な時間と容量の損失をもたらし、COVID-19ワクチンの迅速な展開を遅らせるでしょう。さらに、英語のみのラベリングは、別の国からの供給をすぐに使用することにより、ある国の不足状況を管理するのに役立ちます。

b。印刷された添付文書は、それを必要とするMSのために、各国語で提供されます。
つまり、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、チェコ共和国、フランス、ギリシャ。ENのみのPLの一時的な免除を許可した他のすべてのMSは、ワクチンの出荷ごとにENPLの印刷されたコピーを5部受け取ります。さらに、外側のラベルとPLに印刷されたQRコードにより、各国語の添付文書へのアクセスが提供されます。

MAHは、2022年第2四半期までにすべてのEU言語で印刷された添付文書リーフレットを提供するものとします。

MAHは、関係するMSのそれぞれの国語でのPLの提供について話し合い、スピードアップするために、各国の管轄当局（上記の6つを除く）と連携するものとします。MAHはまた、MSに直接連絡して、配布されるPLの正確な数について合意するものとします。これも、ラベル付けの柔軟性に関する公開されたQ＆Aに沿ったものです。

c。ブルーボックスは、最初のバッチでは省略されます。MAHは、各MSの国家管轄当局との実施の正確なタイミングに関する合意に続いて、
後の段階でQRコードを介してブルーボックスを提供するものとします。

d。ラベルにEU販売承認番号を含めることは、2021年2月に米国のパッケージからEU準拠のパックに切り替えることで実装されます。

シリアル化の義務の免除

米国のパッケージング固有のデロゲーション（20年12月および21年1月に有効）

a。USパックは、EU FMD要件に従って、シリアル化せずにEU市場に投入されることが許容されます。米国とEUでは国際取引商品番号（GTIN）のみが共通であり、これは米国のパックに印刷されます。

EUパッケージング固有のデロゲーション（21年2月から3月まで）

-すべてのEU加盟国は、2021年2月から3月末まで、EUパックのシリアル化からの一時的な委任を受け入れました。

-MAHは、シリアル化に関する2つの進捗レポートを提供するものとします。1つ目は21年2月1日まで、2つ目は21年3月1日までに、コンプライアンスの確保に関して達成された進捗状況の詳細を参照します。検証の日付、欧州医薬品検証組織に接続するための契約の証明。

-MAHは、追加の緩和策を提供するものとします。たとえば、免除期間中の盗難製品の即時報告、EUまたは合法的な供給またはインターネットにおける第三国での偽造または偽造ワクチンの報告、流通および使用されている製品の調整それぞれの領域。

2.9.3。クイックレスポンス（QR）コード

医療従事者およびワクチン受領者に情報を提供する目的で、ラベリングおよび添付文書にQRコードを含める要求が申請者によって提出され、受け入れ可能であることが判明しました。

以下の要素は、QRコードを介して提供されることに同意しています。

- 製品特性の要約パッケージリーフレット
-
- ドライアイスの安全な取り扱いガイドライン配送と取り扱いの
- ガイドラインパンフレットの準備と管理ビデオ保管と取り扱い
- のビデオ
-
- 保温コンテナのビデオを返却するポスターの準備と管理方法
-
- トレーサビリティと予防接種のリマインダーカード熱輸送コンテナのパン
- フレットを返却するドライアイス補充パンフレット
-
- 有害事象反応報告へのリンク

2.9.4。追加の監視

規則（EC）No 726/2004の第23条（1）に従い、Comirnaty（COVID-19 mRNAワクチン（ヌクレオシド修飾））は、2011年1月1日に新しい活性物質を含むため、追加のモニタリングリストに含まれています。は、EUで認可された医薬品には含まれていませんでした。また、条件付きの販売認可の下で承認されています。

したがって、製品特性の要約および添付文書には、この医薬品は追加の監視の対象であり、これにより新しい安全性情報の迅速な識別が可能になるという記述が含まれています。ステートメントの前には、逆正三角形の黒い三角形があります。

3.ベネフィット-リスクバランス

3.1。治療の文脈

3.1.1。病気または状態

COVID-19は、新たに発見されたコロナウイルスSARS-CoV-2によって引き起こされる感染症で、2019年に中国の武漢県に出現し、それ以来2020年に世界中に広がり、WHOは3月11日にパンデミックを宣言しました。 2020年。ウイルスは主に気道に感染し、無症候性感染症から重症急性呼吸器症候群（SARS）まで広範囲の呼吸器感染症を引き起こします。発生を制御するための前例のない努力にもかかわらず、パンデミックは進行中です。ECDCによると、肺からの組織学的所見には、MERS-CoVやインフルエンザウイルスなどの他の呼吸器ウイルスによって引き起こされる肺損傷と同様のびまん性肺胞損傷が含まれます。SARS-CoV-2感染の際立った特徴は、重度の内皮損傷、広範な血栓症、細小血管障害、血管新生を伴う血管損傷です。

2020年12月1日の時点で、世界で確認されたCOVID-19の症例は6,300万人を超え、死亡者は140万人を超え、191の国/地域が影響を受けています。

このマーケティング申請の提出時点で、確認された症例と死亡率は世界的に上昇し続けています。進行中のパンデミックは、世界中の公衆衛生と経済の安定に対する重大な課題であり続けています。

Comirnatyは、SARS-CoV-2に対する積極的な予防接種を目的としており、それによってCOVID-19を予防します。

3.1.2。利用可能な治療法と満たされていない医療ニーズ

現在、COVID-19を予防するために利用できる承認されたワクチンはEUにはありません。いくつかの開発プログラムが世界的に進行中であり、現在、他のアプリケーションは世界中の規制当局によって評価されています。パンデミックを封じ込め、リスクのあるグループの罹患率と死亡率を低下させるのに役立つワクチンに対する世界的な需要は非常に高いです。

3.1.3。主な臨床試験

臨床開発は、4つのワクチン候補を比較する若年および高齢者（18〜55歳および56〜85歳）を対象とした1つのFIHフェーズ1試験（BNT162-01）と、1つの重要な臨床試験C4591001（またはBNT162-02）で構成されています。

重要な研究は、米国（2020年5月4日開始日）、アルゼンチン、ブラジル、トルコ、ドイツ、および南アフリカで実施された、プラセボ対照、ランダム化、オブザーバーブラインド、用量設定、多施設共同研究のフェーズ1/2/3です。健康な成人におけるCOVID-19に対するSARS-CoV-2mRNAワクチン候補の安全性、免疫原性および有効性を評価すること。研究のフェーズ1の部分は、2つのワクチンの用量評価のために設計されました：若い（18-55歳）およびより古い（65-85歳）成人におけるBNT162b1およびBNT162b2。フェーズ2パートは、研究のフェーズ2/3パートに登録された最初の360名の被験者において、選択されたワクチンBNT162b2の安全性と免疫原性を確認するために設計されました。

研究のフェーズ2/3の部分は、最大43,998人の被験者（BNT162b2またはプラセボに1：1でランダム化）を登録し、21日間隔（19〜42以内）に2回のIM注射として30 µgの用量でBNT162b2を投与するように設計されました。日）、安全性および探索的免疫原性評価に加えて、有効性評価のため。

主要評価項目は、ワクチン接種前およびワクチン接種中のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない被験者における、中枢的または局所的に確認された核酸増幅検査（NAAT）に基づく1000人年の追跡調査あたりの症候性COVID-19発生率でした。（投与2の7日以上後に確認された症例）、およびワクチン接種レジメンの前および最中にSARS-CoV-2感染の証拠がある場合とない場合。この研究はイベント駆動型でした。つまり、最終的な有効性分析は162件の症例によって引き起こされました。実際には170件に達しました。

3.2。有利な効果

症候性検査室で確認されたCOVID-19に対する全体的なワクチン有効性は、SARSCoV2感染の事前の証拠がない16歳以上の被験者で95.0%（95% CI 90.0、97.9）、94.6%（95%CI 89.6、 97.6）SARSCoV-2感染の以前の証拠に関係なく、すべての被験者で（主要エンドポイント）。この結果は、事前に指定された成功基準を満たしていました。

投与1後から投与2前までのワクチン有効性は52.4%（95%CI 29.5,68.4）でした。投与1の10日後から投与2の前までのワクチン有効性は86.7%と推定されました（95%CI 68.6,95）。

利用可能なすべての有効性母集団（プロトコル違反があった参加者を含む）での有効性分析は、一次分析母集団の結果と一貫した結果を示しました。CDCで定義された症状を使用してCOVID-19症例を特定した有効性分析では、主要エンドポイントと同様の有効性結果が得られました。

年齢（65歳を超える被験者を含む）、性別、人種、民族、国によって定義され、肥満、糖尿病、高血圧、心肺疾患などの併存疾患のある個人で分析された各人口統計サブグループのVEは> 90%でした。肥満人口では、VEは95.4%（CI 95%

86.0%、99.1%）。

65〜74歳のVEは92.9%（CI95%53.1%、99.8%）でした。75歳以上のVEは100%（CI95%-13.1%、100.0）で、ワクチン群で0例、プラセボ群で5例でした。中のVE
65歳以上で重度のCOVID-19のリスクがあるのは91.7%（95%44.2%、99.8%）でした。

二次有効性分析は、重度のCOVID-19の予防におけるワクチンの利点を示唆しましたが、2回目の投与後の症例数は非常に少なく、ワクチン群で1例、プラセボ群で4例でした。投与後1例を数えると、ワクチン群1例、プラセボ群9例であった。

重要な研究C4591001と支持研究BNT162-01の両方からのフェーズ1およびフェーズ2の免疫原性データは、若年者（18〜55歳）と高齢者（年齢層56）の両方で30μgのBNT162b2を2回ワクチン接種した後の強い体液性応答を示しています-85年および65-85年）、および中和抗体とIgG抗原結合抗体の両方の観点から。投与1の21日後に与えられた2回目の投与は、若年成人と高齢者の両方で顕著なブースト効果を誘発しました。応答は一般的に、年配の成人よりも若い成人の方が速く、高かった。中和抗体力価のレベルは、投与1の21日後に中程度でした。中和抗体力価のピークは、高齢者では投与2後14日で、若年成人では投与2後7日で到達しました。

研究BNT162-01は、T細胞性免疫応答の証拠を提供し、抗原誘発性のIFNγ発現は、ワクチンの2回目の投与後のTh1 CD4 +およびCD8 +表現型を示しています。BNT162b2でワクチン接種された30μg用量のコホートでは、CD4およびCD8サイトカイン応答は成人と高齢者で同じ強度を示しました。

免疫原性の結果は、保護の相関関係が確立されていないため、この段階でのみ支持的であると見なされます。免疫応答は、中和抗体として、2回の投与の必要性をサポートします

レベルは、最初の投与と比較して、2回目の投与後に実質的に増加した。細胞性免疫応答は、フェーズ1のごく少数の被験者で実証されましたが、Th1が優勢なサイトカインパターンを確認しています。

3.3。有利な効果に関する不確実性と制限

入手可能な限られたデータに基づくと、重度のCOVID-19に対するワクチンの有効性について、2回目の投与（2次エンドポイント）の7日後から信頼できる結論を導き出すことはできません。用量2の少なくとも7日後に発生する重度のCOVID-19に対する推定有効性は66.4％であり、大きくて負の下限CI（95％CI：-124.8%; 96.3％）でした。分析のカットオフ日に発生したイベントの数は限られていました（ワクチン群とプラセボ群でそれぞれ1例と4例）。30％以上（74.29％）の真のワクチン有効性の事後確率は、事前に指定された成功基準を満たしていませんでした。その結果、サブグループ全体の重篤な疾患、特に重度のCOVID-19のリスクが高い特定の集団（高齢者および併存疾患のある被験者）に対する有効性を推定することはできません。

無症候性感染に対する有効性は利用できませんが、すべての制限にもかかわらず、BNT162b2およびCOVID-19を経験しなかったプラセボレシピエントにおけるN結合抗体の抗体陽転によって評価されます。

重要な研究は、ワクチン接種後に感染する被験者からのSARSCoV-2の感染に対するワクチンの効果を評価するようには設計されていません。特に無症候性感染症の個人からのSARS-CoV-2の脱落と感染の予防におけるワクチンの有効性は、疫学または特定の臨床研究で承認後にのみ評価できます。

保護期間は現在、投与1後約100日間追跡されています。長期保護に関するデータは、進行中の第3相試験がプラセボグループで計画どおりに継続できる範囲で予想されます。少なくとも6か月間の有効性の評価は、追加免疫投与の必要性と適切な時期を決定することが期待されます。

最初の投与後に少なくとも部分的な保護の開始があるようですが、これはこの段階では未確認のままです。

免疫不全の被験者と妊婦のデータは非常に限られているか、まったくありません。この段階ではこの小グループで疾患の症例は報告されていないため、16〜17歳の被験者の有効性は若年成人から推定されます。

入手可能なデータは、ベースラインでSARS-CoV-2に血清陽性の被験者、およびCOVID-19の既知の病歴を持つ被験者の有効性を確立するのに十分ではありません。ただし、現在不完全に特徴付けられている再感染から自然に保護されない範囲で、このグループでは有効性が期待されます。

3.4。悪影響

Comirnatyの安全性は、Comirnatyを少なくとも1回投与された21,744人の参加者を含む2つの臨床試験（BNT162-01およびC4591001）で、16歳以上の参加者で評価されました。

研究C4591001では、16歳以上の合計21,720人の参加者が少なくとも1回のComirnatyの投与を受け、16歳以上の合計21,728人の参加者がプラセボを受けました（16歳と17歳の青年138人と145人を含む）それぞれワクチン群とプラセボ群）。16歳以上の合計20,519人の参加者が2回のComirnatyの投与を受けました。

C4591001試験の分析時点で、16歳以上の合計19,067人（9,531人のComirnatyおよび9,536人のプラセボ）の参加者が、Comirnatyの2回目の投与後少なくとも2か月間安全性について評価されました。これには、16〜55歳の合計10,727人（5,350人のComirnatyおよび5,377人のプラセボ）の参加者と、56歳以上の合計8,340人（4,181人のComirnatyおよび4,159人のプラセボ）の参加者が含まれていました。反応原性は、各投与後7日まで、8183人の被験者（n = 4093ワクチン接種; n = 4090プラセボ）のサブセットで評価されました。

反応原性に関して、16歳以上の参加者で最も頻繁に見られた副作用は、注射部位の痛み（> 80%）、倦怠感（> 60%）、頭痛（> 50%）、筋肉痛と悪寒（> 30%）、関節痛でした。（> 20%）、発熱および注射部位の腫れ（> 10%）。すべての反応は通常、強度が軽度または中程度であり、ワクチン接種後数日以内に解消しました。反応原性イベントの頻度がわずかに低いことは、年齢が高いことと関連していた。頭痛、倦怠感、発熱の頻度は、両方の年齢層で2回投与後に高かった。

AEに関しては、ワクチン接種を受けた被験者の21%とプラセボ群の13%で少なくとも1つのAEが報告されました。重度のAEの頻度は、両方の研究群で低かった（<1%）。最も頻繁に報告されたSOCは、「一般的な障害と投与部位の状態（11.9%vs 2.9%）」、「筋骨格反応」（5.5% vs 2.1%）、および「神経系障害」（4.2%vs 2.1%）でした。PTは主に、注射部位の痛み、頭痛、発熱、倦怠感、倦怠感、筋肉痛、関節痛などのワクチンの典型的な反応で構成されていました。

2か月以上のフォローアップを行った被験者の場合、SAEはワクチン群とプラセボ群の両方で低頻度（0.5〜0.6%）で報告され、年齢、ベースラインの血清状態、民族性、人種、性別による臨床的に意味のある違いはありませんでした。。リンパ節腫脹および悪心は、登録された試験集団全体のプラセボ群と比較して、ワクチン群でより頻繁に発生することが報告されました（それぞれ

プラセボより0.4%および0.6%高い率）。不眠症、注射部位の掻痒、四肢の痛みについて、報告の数値的不均衡が観察されました。これらはワクチン接種との生物学的にもっともらしい関係によってサポートされているため、これらのAEはSmPCに反映されます。

急性末梢麻痺は、研究対象集団全体で4対0の症例（ワクチン対プラセボ）で報告され、そのうち2症例は研究治療に関連していると見なされました（セクション2.6.10を参照）。急性末梢麻痺の場合、ワクチン接種との因果関係の合理的な可能性があるため、SmPCに含める必要があります。

投与2後の安全性フォローアップの中央値が中央値である約38,000人の研究参加者では、ワクチンに対するアレルギー反応を示す即時のAE（投与後30分以内に発生）を報告した人はいませんでした。アナフィラキシーの3つの報告は、この報告が書かれるまでにワクチン接種キャンペーン中に特定されました。

研究対象集団全体で、ワクチンによる過敏症/予防接種反応イベントの症例はほとんど観察されていません（13症例対6症例）。過敏症はSmPCのセクションに注釈を付ける必要があります
4.8。

3.5。不利な影響に関する不確実性と制限

長期の安全性データはこの段階では入手できませんが、フェーズ2/3試験は、ワクチン接種後2年まで含まれる被験者を追跡するため、これらのデータは承認後に期待されます。

AEはベースラインでSARS-CoV-2に血清陽性の被験者でわずかに低かった（血清陰性の22%対27%）が、そのような被験者の数は限られていた（ワクチン接種n = 558;プラセボn = 590）。

安定したHIV感染者が196人しか研究に含まれていなかったため、免疫不全の個人に関するデータは限られています。特定の安全上の懸念は検出されませんでした。

妊娠中の暴露によるデータは非常に限られています。締切日までに、23の妊娠がフェーズ2/3試験で報告されており、結果についてフォローアップされます。

すでに研究されている集団だけでなく、妊娠中、免疫不全、および非常に高齢の被験者を含むより広範な集団における安全性プロファイルを確認するために、複数の長期薬理疫学安全性研究が実施される予定です。

同時投与で与えられた他のワクチンとの相互作用に関する利用可能なデータはありません。

第2/3相試験では、16〜17歳の被験者の総数は他の年齢層と比較して少なかった（n = 138 BNT162b; n = 145プラセボ）が、安全性の懸念は確認されなかった。

症例数が限られているため、急性末梢麻痺とワクチン接種の因果関係については不確実性が残っており、これはバックグラウンド率と一致しています。それにもかかわらず、顔面神経麻痺は、ファーマコビジランスモニタリングおよびアクティブサーベイランス研究プロトコルの特別な関心のある有害事象（AESI）として含まれます。

病因が現在不明である顔面神経麻痺を除いて、ワクチン接種に因果関係があると特定された可能性のある自己免疫有害事象はありませんが、この性質のまれな事象は、利用可能なデータセットのサイズに基づいて除外できません。

MERSおよびSARSワクチンの非臨床データに基づくと、ワクチン関連の強化呼吸器疾患（VAERD）を含むワクチン関連の強化疾患（VAED）の理論的リスクがありますが、COVID-19ワクチンを使用した臨床研究では症例は特定されていません。 Comirnatyを含み、免疫応答の特徴は、この点に関するリスクプロファイルを示していません（Th1が歪んでいます）。

このワクチンは、経験が限られているLNPに2つの新しい成分（カチオン性脂質ALC-0315とPEG化液体ALC-0159）を含んでいます。ALC-0315の長い半減期に関しては、いくつかの不確実性が残っています。PEGタンパク質の用量、用量頻度、治療期間、および分子量に依存することが知られているPEG関連毒性に関しては、このPEGの分子量が低い（<2KDa）ため、免疫原性が問題になるとは予想されません。この段階で入手可能な科学的データは、PEGの免疫原性または免疫毒性に関して顕著な懸念を引き起こしませんが、現在の証拠は決定的なものではありません。

3.6。効果表

表2016歳以上の個人のSARS-CoV-2に対して引き起こされるCOVID-19を予防するための能動免疫を目的としたComirnatyの効果表（データカットオフ：2020年11月14日）

効果	ショート 説明 オン	単位	BNT162b2 （30µg）	プラセボ	不確実性 / の強さ 証拠	参考文献
有利な効果						
ワクチン 有効性	最初 COVID-19（新型コロナウイルス感染症）（＃文字数制限がない場合、初出時にかっこ書きを追加 発生 7から	**%** **（95%CI）**	**95.0（** 90.0、97.9）			

効果	ショート 説明 オン	単位	BNT162b2 （30µg）		プラセボ		不確実性 / の強さ 証拠	参考文献
	数日後 用量2、 なし 前 SARS-COV-2、 全体	ケース/ の数 の被験者 のリスク 終点	**8 /** 17411		**162 /** 17511		堅牢なデータ 同様の 有効性 すべてで確認済み 年齢サブグループ （16-64YOA、 > 65YOA、65-74YOA、 > 75YOA）	評価可能 有効性 人口（7 投与後の日数 2）-研究 C495100
	患者 65歳以上	% （95%CI）	**94.7（** 66.7、99.9）					
		ケース/ の数 の被験者 のリスク 終点	**1 /** 3848		**19 /** 3880			
悪影響								
リンフェード ノパシー		% （分母）	0.3% （n = 21720）		0% （N = 21728）		少数 ケース、短い の期間 ファローアップ	すべて登録済み フェーズ2/3 参加者
フェイシャル 麻痺		の数 ケース	4		1			
Hypersensitivity / imm 統一 反応		の数 ケース	13		6			
			役職 用量 1	役職 用量 2	役職 用量 1	役職 用量 2	一時的 イベント、過半数 軽度から 中程度 強度	反応性 研究のサブセット C495100
での痛み 注入 地点	16-55 年	%	83%	79%	14%	12%		
	> 55年		71%	66%	9%	8%		
頭痛	16-55 年		42%	52%	34%	24%		
	> 55年		25%	39%	18%	14%		
倦怠感	16-55 年		25%	39%	25%	39%		
	> 55年		34%	51%	23%	17%		

略語：
COVID-19：コロナウイルス病、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群、CI：信頼区間

3.7。ベネフィットリスクの評価と議論

3.7.1。有利な効果と不利な効果の重要性

全体として、症候性COVID-19感染の予防における実質的な有効性、および大規模な第3相試験で許容できる安全性プロファイルが実証されています。不確実性はに関連しています

活性物質と最終製品の特性評価。10〜30µgの用量で同等の免疫原性があることを考えると、市販製品でやや低レベルのインタクトなmRNAを受け入れることの有効性への影響は考えられません。さらに、低レベルと生物学的妥当性に基づいて、安全性に対するmRNA不純物の影響はありそうにないと考えられます（セクション3.7.3を参照）。

安全性のフォローアップの範囲が限られているため、重要な臨床試験での2年間のフォローアップ全体からの最終データの配信は、現在の知識を確認するために重要であると考えられています。

有効性と安全性のメリットとリスクのバランスに関しては、感染による合併症や死亡のリスクを高めることが知られている高齢者や併存疾患のある患者など、重度のCOVID-19のリスクがある被験者にとっては圧倒的にポジティブです。 。

市販製品の医薬品特性に関する不確実性は、プラスの利益/リスクバランスと両立します。これは、成人だけでなく、外挿により、16〜17歳の個人にも関係します。

ベースラインでSARS-CoV-2に対して血清陽性の個人のデータは限られています。ただし、入手可能なデータは特定の安全性の懸念を示すものではなく、このサブセットでも有効性が期待されます。

妊婦への使用に関するデータはありませんが、保護効果が期待されます。DART研究からの安心できるデータに照らして、妊娠自体が重度のCOVIDの危険因子であることに注意してください-
19、そして妊娠中の女性がさらに他のリスクグループに属している可能性がある場合、ワクチン接種はケースバイケースで検討される可能性があります。

生物学的妥当性に基づいて、母乳育児のリスクは予想されません。

臨床試験プログラムでは、アナフィラキシーなどの重度のアレルギー反応の過剰なリスクの兆候はありませんでしたが、3つの市販後の症例が報告されています。ワクチン接種キャンペーン中に、そしてすべて標準的な治療で解決しました。活性物質またはいずれかの賦形剤に対する過敏症は禁忌です。しかし、現在、ワクチンに含まれていない物質に対して重度のアレルギーを持つ被験者において、ベネフィット/リスクバランスがマイナスであるという実質的な証拠はありません。すべての被験者に対して、SmPCで指定されているように、他のワクチンと同様に、蘇生施設が利用できる環境でワクチンを投与する必要があります。

免疫不全の人の有効性データはありません。そのような患者は、ワクチン接種によって免疫能力のある個人と同様に保護されない可能性があります。免疫不全の被験者（広く異なるカテゴリー）でも安全性データは限られていますが、特定の安全性の問題は予想されておらず、そのような被験者のワクチン接種のベネフィット/リスクバランスは、 COVID-19（新型コロナウイルス感染症）（＃文字数制限がない場合、初出時にかっこ書きを追加。

潜在的な安全上の懸念（自己免疫疾患、VAED）を監視するための研究が計画されています。

3.7.2。メリットとリスクのバランス

全体として、入手可能なデータは、提案された適応症における陽性のB / Rを裏付けるものです。

3.7.3。ベネフィットとリスクのバランスに関する追加の考慮事項

緊急事態を考えると、特定された不確実性は、有効成分と最終製品のさらなる特性評価、可能な限り重要な研究の継続、および承認後を含む、条件付きMAのコンテキストで承認後に対処できると考えられます。有効性研究と日常的な病気の監視。

条件付き販売承認

有効性、安全性、免疫原性は、ワクチンの臨床バッチを使用して実証されました（プロセス1）。市販のバッチは異なるプロセス（プロセス2）を使用して製造され、これらのプロセスの比較可能性は、活性物質と最終製品の同等の生物学的、化学的、物理的特性の実証に依存しています。

活性物質と最終製品の特性評価と管理は、重要な品質属性と不純物に関連して制限されています。

データは、臨床試験で使用された材料と比較して、商業的プロセスで製造されたバッチにおいて、いくらか高いレベルでの短縮型/修飾型のmRNAの存在を示しています。これらの形態は十分に特徴付けられておらず、タンパク質発現について提供される限られたデータは、意図されたスパイクタンパク質以外のタンパク質/ペプチドを翻訳するリスクに関連する不確実性に完全には対処していませんが、そのようなタンパク質の量は少なすぎると予想されます生物学的関連性の免疫応答を引き出すため。

実際、低用量のmRNA（30 µg）を考慮すると、不純物は一般的な毒物学的原理に基づく安全性の問題とは見なされません。ただし、細胞内に存在する場合、無傷の完全長スパイクとは異なるタンパク質が発現することを排除することはできません。以下の観察と考慮事項に基づいて、望ましくない免疫学的イベントのリスクは低いと見なされます ：

- このような不純物は、第3相臨床試験で使用されたワクチンに許容可能な安全性プロファイルで存在していました。特性評価の欠如は完全な比較可能性評価を妨げますが、これらの不純物の性質に重要な質的差異があるという兆候はありません。

- これらの不純物の高レベルは、転写ステップとその後の両方でRNAフラグメントの生成をもたらすRNAの不安定性を反映しています。電気泳動データに基づくと、断片の多様なセットがあるようです。確認されていませんが、これらのRNA分子の大部分が、特定のタンパク質またはペプチドに翻訳できる無傷の5 'キャップおよび3'-polyAを持つmRNA分子である可能性は低いです。

- mRNA種の個々のフラグメントのレベルは、とにかく無傷のmRNAのレベルよりもはるかに低く、これはタンパク質発現のレベルによって反映されます。スパイクタンパク質は免疫原性の高いタンパク質であり、免疫優勢により、短縮型タンパク質に対する免疫応答が重要ではないことも確認されます。

また、脂質関連の不純物は、最近製造された最終製品バッチで観察されました。低用量（30 µg mRNA）に基づいて、これらの不純物の量は毒性学的に重要であるには少なすぎると考えられます。

提案されている有効成分と最終製品の管理戦略に関して、使用された試験方法の適合性といくつかの試験の合格基準の両方に関して疑問が投げかけられました。

上記と現在の公衆衛生上の緊急事態を考慮すると、有効成分と最終製品の特性評価は許容できると見なされ、RNA完全性と5 'キャップの提案された仕様は科学的に正当化され許容できると見なされます。それにもかかわらず、有効成分と最終製品の特性評価を完了し、臨床経験を考慮するための追加データは、これらの仕様の妥当性を確認するために重要であると考えられ、これらのデータは、MAへの特定の義務として承認後に提供されるべきです。

したがって、CHMPは、製品が条件付き販売承認の要件を満たしていると見なします。

- 議論したように、ベネフィットとリスクのバランスはプラスです。
- 申請者は包括的なデータを提供できる可能性があります。

有効成分と最終製品の特性評価を完了するための研究が進行中であり、進行中の臨床研究で現在使用されているバッチからの追加の臨床データは、これらの仕様の臨床的適格性を確認するために重要であると考えられます。申請者の正当性とコミットメントに基づいて、詳細な計画が申請者と合意され、提案されたすべての特定の義務を完了するために、CHMPによる評価のために生成および提出されるデータに関するこの評価の品質部分に反映されています。申請者の計画と文書に基づいて、すべての高品質のSOを満たすためのデータは、2021年3月から7月の間に徐々に提出されると予想されます。

さらに、申請者は、進行中の重要な第3相無作為化プラセボ対照オブザーバー盲検試験C4591001を継続して、2年間の長期データを取得し、Comirnatyの有効性と安全性を確認するための十分なフォローアップを確保します。

- 満たされていない医療ニーズに対応します

承認された、または広く利用可能なCOVID-19ワクチンはなく、COVID-19は依然としてかなりの罹患率と死亡率に関連しています。COVID-19を患っている患者のケアは時間とともに改善され、臨床経験もありますが、COVID-19を治療するための薬は利用できず、進行中のパンデミックの間、予防ワクチンの緊急の必要性が残っています。

- 即時利用可能性の公衆衛生への利点は、追加のデータが依然として必要であるという事実に内在するリスクを上回ります。

高齢者や併存疾患のある患者を含む説得力のある有効性の証拠が提供されており、承認後に長期の有効性と安全性のデータが提供されます。これらすべてを考慮に入れると、COVID-19疾患の重症度と現在の世界的大流行の状況を考慮すると、非常に有益なワクチンを差し控えることは適切であるとは見なされません。上で概説したように。

3.8。結論

Comirnatyの全体的なベネフィット/リスクバランスはプラスです。

入手可能なデータは包括的 ではないため、条件付きの販売承認の付与が関連しており、規則（EC）No726 / 2004のArticle14-aの規定に従ってサポートされています。

4.推奨事項

結果

品質、安全性、および有効性に関するデータのCHMPレビューに基づいて、CHMPは、コンセンサスにより、Comirnatyのベネフィットとリスクのバランスが次の適応症で良好であると見なします。

Comirnatyは、16歳以上の個人において、SARS-CoV-2ウイルスによって引き起こされるCOVID-19を予防するための積極的な予防接種の適応症です。

このワクチンの使用は、公式の推奨事項に従う必要があります。

したがって、CHMPは、以下の条件および特定の義務を条件として、条件付き販売承認を付与することを推奨しています。

国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態が宣言されていることを考慮し、早期供給を確保するために、この医薬品は期間限定の免除の対象となり、第三国にある登録サイトで実施されるバッチ管理試験に依存することができます。。この免除は2021年8月31日に無効になります。販売承認の条件に必要な変更を含むEUベースのバッチ管理の取り決めの実装は、合意された計画に沿って、遅くとも2021年8月31日までに完了する必要があります。このテストの転送。進捗レポートは2021年3月31日に提出し、年次更新申請書に含める必要があります。

供給および使用に関する条件または制限

処方箋の対象となる医薬品。

公式バッチリリース

第114条指令2001/83 / ECに従って、公式のバッチリリースは州の研究所またはその目的のために指定された研究所によって行われます。

マーケティング承認のその他の条件と要件

定期的な安全更新レポート

この医薬品の定期的な安全性更新レポートの提出要件は、指令2001/83 / ECの第107c（７）条に基づいて提供される連合参照日のリスト（EURDリスト）およびヨーロッパで公開されたその後の更新に記載されています。医薬品ウェブポータル。

販売承認取得者は、承認後6か月以内に、この製品の最初の定期的な安全性更新レポートを提出する必要があります。

医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件または制限

リスク管理計画（RMP）

MAHは、販売承認のモジュール1.8.2に示されている合意されたRMPおよび合意されたその後のRMPの更新に詳述されている、必要なファーマコビジランス活動および介入を実行するものとします。

更新されたRMPを提出する必要があります。

- 欧州医薬品庁の要請により、
- リスク管理システムが変更されたときはいつでも、特に、利益/リスクプロファイルに大幅な変更をもたらす可能性のある新しい情報を受け取った結果として、または重要な（ファーマコビジランスまたはリスク最小化）マイルストーンに到達した結果として。

条件付き販売承認のための承認後措置を完了するための特定の義務

これは条件付きの販売承認であり、規則（EC）No 726/2004の第14-a条に従い、MAHは、定められた期間内に、以下の措置を完了するものとします。

説明	期日
活性物質の特性評価を完了するために、 完成品の場合、MAHは追加データを提供する必要があります。	2021年7月。中間報告： 2021年3月31日
一貫した製品品質を確保するために、MAHは 制御戦略を強化するための追加情報を提供し、 有効成分と最終製品の仕様を含みます。	2021年7月。中間報告： 2021年3月
完成品の製造プロセスの一貫性を確認するために、MAHは追加の検証データを提供する必要があります。	2021年3月
純度プロファイルを確認し、完成品のライフサイクル全体で包括的な品質管理とバッチ間の一貫性を確保するために、MAHは添加剤ALC-0315の合成プロセスと管理戦略に関する追加情報を提供する必要があります。	2021年7月。中間報告：2021年1月、2021年4月。
純度プロファイルを確認し、完成品のライフサイクル全体で包括的な品質管理とバッチ間の一貫性を確保するために、MAHは添加剤ALC-0159の合成プロセスと管理戦略に関する追加情報を提供する必要があります。	2021年7月。中間報告：2021年1月、2021年4月。
Comirnatyの有効性と安全性を確認するために、MAHは、無作為化プラセボ対照のオブザーバー盲検試験C4591001の最終臨床試験報告書を提出する必要があります。	2023年12月

新しい有効成分のステータス

利用可能なデータのCHMPレビューに基づいて、CHMPは、ウイルススパイク（S）タンパク質をコードする、対応するDNAテンプレートからの無細胞in vitro転写を使用して生成された、一本鎖の5 'キャップメッセンジャーRNA（mRNA）を考慮します。 SARS-CoV-2は、以前に欧州連合内で認可された医薬品の成分ではないため、新しい活性物質です。